

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 novembre 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/089775 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 9/50,
9/26, 38/55, 31/401

DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/01535

(22) Date de dépôt international : 3 mai 2002 (03.05.2002)
(25) Langue de dépôt : français
(26) Langue de publication : français
(30) Données relatives à la priorité : 01/06120 9 mai 2001 (09.05.2001) FR
(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : ETHY-
PHARM [FR/FR]; 21, rue Saint Matthieu, F-78550
Houdan (FR).

(72) Inventeur; et
(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*) : CH-
ENEVIER, Philippe [FR/CA]; 5864 rue Jeanne Mance,
Montréal, Québec H2V 4K8 (CA).

(74) Mandataires : KOCH, Gustave etc.; Cabinet Plasseraud,
84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: COATED GRANULES BASED ON ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR

(54) Titre : GRANULES ENROBES A BASE D'INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE

(57) Abstract: The invention concerns granules based on angiotensin converting enzyme inhibitor, its isomers or its pharmaceutically acceptable salts, characterised in that they are coated and that they contain ACE inhibitor monocrystals, one or several binding agents selected from the group comprising in particular cellulosic polymers, in particular ethylcellulose, hydroxypropylcellulose and hydroxypropylmethyl cellulose, acrylic polymers, polyvidones, polyvinylalcohols, and mixtures thereof, optionally a diluent selected from the group consisting in particular of cellulosic derivatives, starches, lactose, polyols, in particular mannitol, and an antistatic agent selected from the group comprising in particular colloidal silica, precipitated silica and talcum micronized or not. The invention also concerns the method for preparing said granules and orally dispersible tablets wherein they are used.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des granules à base d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de ses isomères ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables (IEC) caractérisés par le fait qu'ils sont enrobés et qu'ils contiennent: des microcristaux d'IEC, un ou plusieurs agents liants choisis dans le groupe comprenant notamment les polymères cellulosiques, en particulier l'éthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose et l'hydroxypropylmethylcellulose, les polymères acryliques, les povidones, les polyvinylalcools, et leurs mélanges, éventuellement un agent diluant choisi dans le groupe comprenant notamment les dérivés cellulosiques, les amidons, le lactose, les polyols, en particulier le mannitol, et un agent antistatique choisi dans le groupe comprenant notamment la silice colloïdale, la silice précipitée et le talc micronisé ou non; l'invention concerne également le procédé de préparation de ces granules et les comprimés orodispersibles dans lesquels ils sont mis en oeuvre.

WO 02/089775 A1

GRANULES ENROBES A BASE D'INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE
L'ANGIOTENSINE

5

La présente invention concerne des granules enrobés à base d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), ainsi que leur procédé de préparation 10 et les comprimés orodispersibles comprenant lesdits granules enrobés.

Au sens de la présente invention, on entend par comprimés orodispersibles, un comprimé capable de se désagréger dans la bouche en moins de 60 secondes, de 15 préférence en moins de 40 secondes au contact de la salive en formant une suspension aisée à avaler.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont utilisés en thérapeutique dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle ainsi 20 qu'à la suite de l'infarctus du myocarde chez les patients stabilisés présentant des signes de dysfonctions ventriculaires gauches.

Les IEC les plus connus sont les suivants: Alacepril, Benazepril, Captopril, Ceronapril, Cilazapril, Delapril, 25 Enalapril, Enalaprilat, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moveltopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Spirapril, Temocapril et Tandolapril.

Ces différents IEC sont disponibles sous forme de comprimés ou de gélules.

30 Par exemple, le Ramipril est disponible, en fonction des pays, sous la forme d'un comprimé ou d'une gélule, tous deux commercialisés par Aventis sous la marque Altace®.

Ces formes, de par leur simplicité d'utilisation, sont parfaitement adaptées au traitement ambulatoire. Cependant, certains patients et notamment les personnes âgées, 5 connaissent des difficultés de déglutition telles qu'il leur est difficile et par conséquent désagréable d'ingérer des comprimés ou des gélules, même avec une prise associée de liquide.

Il est estimé que 50 % de la population a des 10 difficultés pour avaler des comprimés ou des gélules. Ce problème a pour conséquence la non prise du médicament prescrit et ainsi une forte incidence sur l'efficacité du traitement (H. Seager, 1998, J. Pharm. Pharmacol. 50, 375-382).

15 Bien que la forme gélule permette d'ouvrir l'enveloppe externe (cupule de gélatine) et d'administrer le contenu dans une boisson ou un aliment, le goût très désagréable de ces IEC ne permet pas d'envisager ce mode d'administration de façon satisfaisante pour les patients.

20 Il n'existe pas à ce jour de composition pharmaceutique d'IEC permettant une administration aisée pour les patients ayant des problèmes de déglutition ou pour les personnes désirant prendre leur traitement sans une ingestion concomitante de liquide.

25 Des comprimés multiparticulaires à délitement rapide ont déjà été décrits par la Société demanderesse dans les brevets FR 99 02516, FR 97 09233, FR 98 14034, FR 92 08642 et FR 91 09245, mais aucun de ces brevets ne décrit des comprimés orodispersibles contenant un IEC.

30 Il est donc apparu souhaitable de remédier à cette situation et de développer un comprimé orodispersible renfermant un IEC et dont le goût et la palatabilité soient

tout à fait acceptables, de manière à ce que l'administration de ce comprimé ne soit pas désagréable.

Et la Société Demanderesse a trouvé, que ces caractéristiques étaient obtenues avec un comprimé à base 5 d'IEC sous forme de granules enrobés et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désintégration, un agent soluble et un agent lubrifiant et éventuellement un agent gonflant, un agent perméabilisant, des édulcorants et des arômes.

10 En outre un tel comprimé permet d'obtenir des paramètres pharmacocinétiques équivalents à ceux qui peuvent être obtenus avec les comprimés ou gélules déjà existants.

15 Les comprimés conformes à l'invention présentent de manière surprenante, un goût agréable, malgré la désagrégation du comprimé dans la bouche et une libération du principe actif équivalente à celle des formes existantes.

20 Les comprimés conformes à l'invention comprennent des granules enrobés à base d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des isomères ou des sels pharmaceutiquement acceptables dudit inhibiteur.

La présente invention a également pour objet ces 25 granules enrobés.

Selon un mode de réalisation avantageux des granules conformes à l'invention, l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est choisi dans le groupe comprenant notamment le Bénazépril, le Captopril, le Cilazapril, l'Enalapril, le Sosinopril, le Lisinopril, le 30 Périndopril, le Quinapril, le Ramipril, le Trandolapril, leurs isomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Le masquage du goût de l'IEC est obtenu par enrobage, par un ou plusieurs polymères, des microcristaux granulés d'IEC. La répartition granulométrique et les propriétés mécaniques de ces granules permettent leur utilisation dans la fabrication de comprimés multiparticulaires à délitement rapide.

Les granules conformes à l'invention à base de microcristaux d'IEC, de ses isomères et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, sont caractérisés par le fait qu'ils sont enrobés et qu'ils contiennent :

- des microcristaux d'IEC,
- un ou plusieurs agents liants,
- éventuellement un agent diluant et un agent antistatique.

La plupart des IEC sont disponibles sous forme de microcristaux de petite taille. Par exemple, le Ramipril est disponible dans le commerce sous forme de microcristaux dont la taille moyenne est inférieure à 100 µm. L'inconvénient d'une telle granulométrie réside dans le fait que l'enrobage par les méthodes consistant à pulvériser une solution ou une suspension d'enrobage sur ces microcristaux dans un appareil à lit d'air fluidisé est difficile et long.

Pour remédier à cet inconvénient, conformément à l'invention, les microcristaux d'IEC sont granulés et enrobés de façon à conduire à des particules qui présentent une granulométrie telle qu'au moins 80 % des particules ont une taille comprise entre 100 et 500 µm, et moins de 15 % des particules ont une taille inférieure à 100 µm.

Dans les granules enrobés conformes à l'invention, l'IEC conserve son intégrité physico-chimique, la

granulation et l'enrobage ne modifiant en rien les propriétés intrinsèques du principe actif.

Selon la présente invention, les granules comprennent un agent liant qui permet de lier les microcristaux d'IEC et les autres constituants éventuels, afin de donner des granules dont la taille rendra plus aisée l'opération d'enrobage.

Cet agent liant peut être choisi dans le groupe comprenant notamment des polymères cellulosaques, des povidones, des polyvinylalcools et des polymères acryliques.

Parmi les polymères cellulosaques, on choisira avantageusement l'éthycellulose, l'hydroxypropylcellulose (HPC) et l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), seuls ou en mélange.

Parmi les polymères acryliques, on choisira avantageusement le copolymère ammonio-méthacrylate (Eudragit® RL et RS), le polyacrylate (Eudragit® NE) et le polyméthacrylate (Eudragit® E), Eudragit® étant une marque déposée. Ces polymères sont utilisés seuls ou en mélange.

L'agent liant est présent dans des proportions pouvant aller jusqu'à 15 % en poids, de préférence jusqu'à 10 % en poids par rapport au poids des granules non enrobés.

De façon avantageuse, afin de favoriser la granulation de l'IEC, on utilise un agent diluant. Cet agent diluant permet également d'augmenter la proportion de granules enrobés dans les comprimés et de limiter ainsi le risque d'hétérogénéité lié aux faibles dosages des IEC.

Cet agent diluant peut être choisi dans le groupe comprenant notamment les dérivés cellulosaques et préférentiellement la cellulose microcristalline, les

amidons, le lactose, les polyols et préférentiellement le mannitol.

Cet agent diluant est présent dans des proportions pouvant aller jusqu'à 85 % en poids, de préférence jusqu'à 5 50 % en poids par rapport au poids des granules non enrobés.

De façon avantageuse, afin de faciliter la fluidisation de la matière lors de l'utilisation d'un lit d'air fluidisé pour la granulation, on peut utiliser un 10 agent ayant des propriétés antistatiques.

Cet agent antistatique peut être choisi dans le groupe comprenant notamment la silice colloïdale, notamment celle commercialisée sous la marque Aerosil®, et préférentiellement la silice précipitée, notamment celle 15 commercialisée sous le nom Syloid® FP244, le talc micronisé ou non, et leurs mélanges.

Cet agent antistatique est présent dans des proportions pouvant aller jusqu'à 10% en poids, de préférence jusqu'à 3% en poids par rapport au poids des 20 granules non enrobés.

Les granules obtenus après la granulation sont enrobés par pulvérisation d'une composition d'enrobage notamment sous forme de solution ou de suspension de polymère ce qui permettra d'obtenir un masquage du goût de l'IEC.

25 La composition d'enrobage est choisie en fonction des caractéristiques physico-chimiques de l'IEC et est constituée d'au moins un polymère d'enrobage et d'éventuellement un agent antistatique, de plastifiants et d'agents solubles, notamment de polyols.

30 Le polymère d'enrobage est choisi de façon avantageuse dans le groupe comprenant les polymères cellulosiques, les polymères acryliques, et leurs mélanges.

Parmi les polymères cellulosiques, on choisira avantageusement l'éthycellulose, l'hydroxypropylcellulose (HPC) et l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), seuls ou en mélange.

5 Parmi les polymères acryliques, on choisira avantageusement le copolymère amonio-métacrylate (Eudragit® RL et RS), le polyacrylate (Eudragit® NE) et le polymétacrylate (Eudragit® E), Eudragit® étant une marque déposée par RÖHM.

10 Le polymère d'enrobage est présent dans des proportions pouvant aller jusqu'à 30 % en poids, de préférence jusqu'à 15 % en poids par rapport au poids des granules enrobés.

15 L'agent antistatique peut être choisi dans le groupe comprenant notamment la silice colloïdale, notamment celle commercialisée sous la marque Aerosil®, et préférentiellement la silice précipitée, notamment celle commercialisée sous la marque Sylloid® FP244, le talc micronisé ou non, et leurs mélanges.

20 Cet agent est présent dans des proportions pouvant aller jusqu'à 10 % en poids, de préférence jusqu'à 5 % en poids par rapport au polymère d'enrobage.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention,

25 un même polymère constitue l'agent liant du granule et le polymère d'enrobage.

Selon un mode de réalisation avantageux, les granules enrobés de la présente invention comprennent:

- de 10 à 95 % de microcristaux d'IEC,
- 30 - de 0 à 85 % d'un agent diluant,
- de 0 à 10 % d'un agent antistatique,
- de 5 à 50 % d'un polymère d'enrobage,

les pourcentages étant exprimés en poids par rapport au poids du granule enrobé.

Des concentrations en agent diluant supérieures à 85 %, ne sont pas avantageuses du point de vue de la facilitation de la granulation et entraînent une dilution importante de l'IEC, d'où l'obtention de comprimé de taille importante.

Pour une concentration en polymère d'enrobage inférieure à 5%, l'enrobage n'est pas suffisant pour permettre un bon masquage du goût. Pour une concentration supérieure à 50 %, la libération de l'IEC est trop ralenti.

Des concentrations en agent antistatique supérieures à 10 %, n'entraînent pas d'amélioration supplémentaire de la fluidisation des particules.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, les granules enrobés de l'invention comprennent:

- de 10 à 95 % de microcristaux d'IEC,
- de 0 à 85 % de mannitol,
- de 0 à 10 % de silice colloïdale, et
- de 5 à 50 % d'éthylcellulose,

les pourcentages étant exprimés en poids par rapport au poids du granule enrobé.

L'invention porte également sur le procédé de préparation des granules enrobés d'IEC.

Le procédé conforme à l'invention comprend successivement les étapes:

- de mélange à sec des microcristaux d'IEC avec l'agent diluant et éventuellement un agent antistatique,
- de granulation du mélange obtenu à l'étape précédente par pulvérisation d'une solution ou suspension de l'agent liant,

- d'enrobage des granules ainsi obtenus par pulvérisation d'une suspension de la composition d'enrobage,
- de séchage des granules enrobés ainsi obtenus.

Selon ce procédé, les étapes de mélange, de
5 granulation et d'enrobage peuvent être réalisées au sein d'appareils différents ou du même appareil et en présence, pour chaque étape, d'un mélange d'excipients de nature identique ou différente.

Dans un premier mode de réalisation du procédé de
10 granulation conforme à l'invention, les étapes de mélange à sec initial, de granulation, d'enrobage et de séchage sont effectuées en lit d'air fluidisé.

Dans ce cas, le mélange initial de poudre de principe actif, d'agent diluant et éventuellement d'agent
15 antistatique est tout d'abord fluidisé, avant d'être granulé par pulvérisation sur ladite poudre d'une solution ou suspension d'excipients comprenant au moins un agent liant, les grains obtenus sont ensuite enrobés par pulvérisation de la suspension de composition d'enrobage,
20 les granulés enrobés formés sont séchés, l'ensemble de ces étapes étant effectué dans un lit fluidisé.

Selon un mode de réalisation avantageux, le mélange d'excipients mis en œuvre lors de l'étape de granulation et la suspension d'enrobage mise en œuvre lors de l'étape d'enrobage forment un seul mélange. Dans ce cas, l'étape de
25 granulation se distingue de l'étape d'enrobage en faisant varier différents paramètres, tels que le débit de pulvérisation du mélange d'excipients et la pression d'atomisation dudit mélange. Ainsi, une partie seulement du mélange d'excipients est mise en œuvre lors de l'étape de
30 granulation tandis que l'autre partie est mise en œuvre lors de l'étape d'enrobage.

Le débit de pulvérisation de la suspension d'excipients est plus élevé lors de l'étape de granulation, que lors de l'étape d'enrobage, tandis que la pression d'atomisation de la suspension d'excipients est moins élevée lors de l'étape de granulation que lors de l'étape d'enrobage.

En pratique, à l'échelle du laboratoire au sein d'un appareil à lit d'air fluidisé par exemple du type GLATT GPCG3, lors de l'étape de granulation, le débit de pulvérisation du mélange d'excipients est compris entre 15 et 30 grammes/minute, et la pression d'atomisation est comprise entre 1 et 2,5 bars.

Lors de l'étape d'enrobage, le débit de pulvérisation de la suspension d'enrobage est compris entre 10 et 25 grammes/minute, tandis que la pression d'atomisation est comprise entre 1,5 et 3 bars.

Selon un mode de réalisation avantageux, de 10 à 30 % du mélange d'excipients sont pulvérisés pendant l'étape de granulation, le complément à 100 % étant pulvérisé pendant l'étape d'enrobage.

Selon ce procédé avantageux, après avoir mélangé à sec le principe actif, l'agent diluant et avantageusement l'agent antistatique, on pulvérise sur le lit fluidisé une suspension d'excipients comprenant le ou les polymères d'enrobage, l'agent antistatique en faisant varier le débit de pulvérisation et la pression d'atomisation de ladite suspension, de façon à obtenir tout d'abord une granulation puis ensuite un enrobage des grains formés.

Les granules enrobés à base d'IEC ainsi préparés sont tout particulièrement destinés à entrer dans la constitution de comprimés à délitement rapide qui sont également un objet de l'invention.

Les comprimés selon l'invention sont destinés à se désagréger dans la bouche au contact de la salive en moins de 60 secondes, de préférence en moins de 40 secondes, en formant une suspension aisée à avaler, et ils sont à base de granules enrobés d'IEC et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désintégration, un agent soluble diluant, un agent lubrifiant et éventuellement un agent gonflant, un agent perméabilisant, des édulcorants et des arômes.

Le temps de désagrégation correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de la déglutition de la suspension résultant de la désagrégation sans mastication du comprimé au contact de la salive.

Selon un mode de réalisation avantageux, les comprimés conformes à l'invention sont à base de granules enrobés d'IEC, lesdits granules présentant des caractéristiques de compression intrinsèques et d'un mélange d'excipients, la proportion de mélange d'excipients par rapport aux granules enrobés étant de 0,4 à 10, de préférence de 1 à 10 et plus préférentiellement encore de 1 à 4 parties en poids, le mélange d'excipients comprenant :

- un agent de désintégration,
- un agent soluble diluant à propriétés liantes,
- un lubrifiant,
- un agent perméabilisant, et
- éventuellement des édulcorants, des arômes et des colorants.

L'agent de désintégration est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique

réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone et leurs mélanges.

L'agent soluble diluant à propriétés liantes, constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous forme de produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est de 100 à 500 µm, soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100 µm, ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol et le maltitol, étant entendu que le sorbitol ne peut pas être utilisé seul et que, dans le cas où l'agent soluble diluant à propriétés liantes serait unique, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible alors que, dans le cas où il y aurait au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est présent sous la forme directement compressible et l'autre sous la forme poudre, le polyol pouvant être le même, les proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 à 20/80, de préférence de 80/20 à 20/80.

Les proportions respectives d'agent de désintégration et d'agent soluble retenues pour la constitution de l'excipient sont, par rapport à la masse du comprimé, de 1 à 15 %, de préférence de 2 à 7% en poids pour le premier et de 30 à 90 %, de préférence de 40 à 70% en poids pour le second.

Le lubrifiant est choisi dans le groupe comprenant notamment le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le stéaryl fumarate de sodium, le polyoxyéthylène glycol micronisé (Macrogol 6000 micronisé), la leucine, le benzoate de sodium et leurs mélanges.

La quantité d'agent lubrifiant est de 0,2 à 20 pour mille (poids de l'agent lubrifiant/poids total du comprimé), de préférence de 5 à 10 pour mille.

L'agent de lubrification peut être réparti au sein de l'excipient ou selon un mode de réalisation avantageux, la totalité de l'agent lubrifiant peut être répartie à la surface du comprimé.

Comme agent perméabilisant on utilise un composé choisi dans le groupe comprenant notamment des silices ayant une grande affinité pour les solvants aqueux, telles que la silice précipitée plus connue sous le nom de marque Syloid®, les maltodextrines, les β -cyclodextrines et leurs mélanges.

L'agent perméabilisant permet la création d'un réseau hydrophile qui facilite la pénétration de la salive et contribue ainsi à une meilleure désagrégation du comprimé.

La proportion d'agent perméabilisant par rapport à la masse du comprimé est de 0,5 % à 5% en poids.

L'édulcorant peut être choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspartam, l'acésulfame de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine dihydrochalcone, le sucralose, le monoammonium glycyrrhizinate, et leurs mélanges.

Les arômes et colorants sont ceux utilisés habituellement en pharmacie pour la préparation de comprimés.

L'invention sera mieux comprise au moyen du complément de description qui suit et qui se réfère à des exemples avantageux de réalisation des comprimés d'IEC à délitement rapide conformes à l'invention. Il va de soi, toutefois, que ces exemples sont donnés uniquement à titre

d'illustrations et de modes de réalisation avantageux de l'invention et n'en constituent nullement une limitation.

Exemple 1 : Préparation de granules enrobés à base de
5 Ramipril.

Les granules sont fabriqués avantageusement en utilisant un granulateur à lit d'air fluidisé, selon le procédé suivant.

10 On prépare tout d'abord une solution de polymère en solubilisant 109 g d'éthycellulose dans 2050 g d'alcool isopropylique.

15 On fluidise ensuite un mélange homogène de poudres constitué de 500 grammes de Ramipril, de 500 grammes de mannitol et de 53 grammes de silice dans un lit d'air fluidisé.

La granulométrie des différentes poudres est inférieure à 100 µm.

20 On réalise la granulation par pulvérisation, sur le lit fluidisé du mélange homogène de poudres, d'une première fraction d'environ 15 à 25 % de la totalité de la solution de polymère pendant environ 20 minutes à un débit de pulvérisation d'environ 20 à 25 grammes/minutes et sous une pression d'atomisation de la solution de 2 bars.

25 On obtient ainsi un lit fluidisé de granules dont la granulométrie est majoritairement comprise entre 100 et 500 µm.

30 On procède ensuite à l'enrobage des granules en pulvérisant sur le lit fluidisé de granules la fraction restante de la solution de polymère, la durée de la pulvérisation étant d'environ 2 heures, le débit de

pulvérisation d'environ 15 à 20 grammes/minutes et la pression d'atomisation de la solution de 2,5 bars.

On obtient ainsi un mélange homogène de granules enrobés.

Le mélange homogène de granules enrobés a une composition statistiquement constante.

Ainsi, il est possible de déterminer la teneur en principe actif d'une masse donnée de ce mélange homogène de granules enrobés, et, inversement, il est possible pour une quantité de principe actif souhaitée de déterminer la quantité correspondante de mélange homogène de granules enrobés.

Par exemple, pour avoir 10mg de Ramipril, il faudra prendre 24,62mg du mélange homogène de granules enrobés. La composition de ces 24,62mg est indiquée dans le tableau I ci-dessous:

Tableau I

| | | |
|------------------------------|-------------------|----------|
| Principe actif | Ramipril | 10 mg |
| Agent diluant | Mannitol | 10 mg |
| Agent liant/Agent d'enrobage | Ethycellulose | 3,12 mg |
| Agent antistatique | Silice précipitée | 1,5 mg |
| | TOTAL | 24,62 mg |

Exemple 2 : Préparation de comprimés multiparticulaires
à délitement rapide contenant 10 mg de Ramipril

On prépare des comprimés contenant 10mg de Ramipril
5 dont la composition résulte du tableau II donné ci-après.

Des quantités de chacun des excipients identifiés dans
le tableau II ci-dessous, pris en les proportions
respectives correspondant avec les proportions résultant
dudit tableau sont tamisés en vrac sur un tamis présentant
10 une ouverture de maille d'environ 800 µm.

Puis, dans un mélangeur à sec on mélange de façon
homogène une quantité de granules enrobés correspondant à
la proportion de granules qui résulte du tableau II avec le
mélange tamisé d'excipients.

15

Tableau II

| Composition du comprimé contenant 10 mg de Ramipril | | |
|---|---------------------------------|---|
| Principe actif | Granules enrobés de l'exemple 1 | 24,62 mg équivalent à 10 mg de Ramipril |
| Agent de compression | Mannitol | 159 mg |
| Agent désintégrant | Crospovidone | 22 mg |
| Agent perméabilisant | Silice précipitée | 2,2 mg |
| Agent édulcorant | Aspartam | 4,4 mg |
| Aromatisant | Arôme orange | 2,2 mg |
| Agent lubrifiant | Stéarate de magnésium | 2,2 mg |

Le mélange obtenu est ensuite réparti et mis en forme sur une comprimeuse rotative équipée de matrices et de poinçons de diamètre 8 mm.

La dureté des comprimés obtenus est de 30 N environ.

5 Le temps de désagrégation dans la bouche des comprimés ainsi obtenus est inférieur à 20 secondes.

L'abrasion constitue une propriété importante des comprimés conformes à l'invention. Celle-ci est mesurée selon le procédé décrit dans la pharmacopée française (Xème 10 édition, "V.5.1-friabilité des comprimés", Janvier 1993) à l'aide d'un appareil à ailettes et a été trouvée inférieure à 1 %.

15 Le goût désagréable du Ramipril n'est pas détecté pendant le temps de séjour du comprimé dans la bouche, c'est à dire entre le moment de son administration et le moment de la déglutition.

La cinétique de dissolution est déterminée selon la Pharmacopée Européenne 3ème édition, dans un appareil de type II équipé de pales rotatives

20 Pour cela on introduit dans cet appareil, 1 comprimé dans un volume de dissolution de 500 ml en milieu HCl 0,1 N, et on agite à une vitesse de 75 tours par minute. On mesure à intervalles réguliers la concentration en Ramipril dissous dans le milieu.

25 Les résultats obtenus sont reportés sur la figure 1 sous forme d'une courbe C_1 qui illustre la dissolution de la substance active en fonction du temps.

30 Comme le montre cette courbe C_1 , les comprimés multiparticulaires à délitement rapide de Ramipril permettent d'obtenir une libération non retardée du Ramipril.

Exemple 3 : Préparation de comprimés multiparticulaires
à délitement rapide contenant 7,5 mg de Ramipril

On prépare des comprimés contenant 7,5 mg de Ramipril
5 dont la composition résulte du tableau III ci-après:

Tableau III

| Composition de comprimés de 7,5 mg de Ramipril | | |
|--|------------------------------------|--|
| Principe actif | Granules enrobés de l'exemple 1 | 18,53 mg équivalent à 7,5 mg de Ramipril |
| Agent de compression | Mannitol | 119 mg |
| Agent désintégrant | Crospovidone | 16,2 mg |
| Agent perméabilisant | Silice précipitée Aspartam | 1,6 mg |
| Agent édulcorant | | 3,2 mg |
| Aromatisant | Arôme Menthe | 1,6 mg |
| Agent lubrifiant | Stéarate de magnésium | 1,6 mg |

Pour la préparation de ces comprimés on procède comme
10 dans l'exemple 2 en utilisant les excipients et le principe
actif dans les proportions relatives résultant du tableau
III ci-dessus.

Le poids des comprimés est de 162 mg.

La dureté des comprimés obtenus est de 30 N environ.

15 Le temps de désagrégation dans la bouche des comprimés
ainsi obtenus est inférieur à 20 secondes.

L'abrasion mesurée comme dans l'exemple 2, a été
trouvée comme étant inférieure à 1 %.

Le goût désagréable du Ramipril n'est pas détecté pendant le temps de séjour du comprimé dans la bouche, c'est à dire entre le moment de son administration du comprimé et le moment de la déglutition.

5

Exemple 4 : Préparation de granules enrobés de Ramipril.

Les granules sont fabriqués selon le procédé suivant.

On prépare tout d'abord une solution de polymère en
10 solubilisant l'Eudragit® E100 dans de l'alcool isopropylique.

On fluidise ensuite un mélange homogène de poudres constitué de 500g de Ramipril, 750g de mannitol et 53g de silice précipitée dans un lit d'air fluidisé.

15 La granulométrie des différentes poudres est inférieure à 100 µm.

Avantageusement la granulation du mélange de poudres est réalisée dans un granulateur à lit d'air fluidisé.

20 On réalise la granulation par pulvérisation sur le lit fluidisé du mélange homogène de poudres, d'une première fraction d'environ 15 à 25 % de la solution de polymère pendant environ 30 minutes à un débit de pulvérisation d'environ 20 à 25 grammes/minutés et une pression d'atomisation de la solution de 1,5 bars.

25 On obtient ainsi un lit fluidisé de granules dont la granulométrie est majoritairement comprise entre 100 et 500 µm. On procède ensuite à l'enrobage des granules en pulvérisant la fraction restante de la solution de polymère sur le lit fluidisé de granules, la durée de pulvérisation 30 étant d'environ 2 heures, le débit de pulvérisation d'environ 15 à 20 grammes/minutés et la pression d'atomisation de la solution de 2 bars.

On obtient alors un mélange de granules enrobés.

Le mélange homogène de granules enrobés a une composition statistiquement constante.

Ainsi, il est possible de déterminer la teneur en 5 principe actif d'une masse donnée de ce mélange homogène de granules enrobés, et, inversement, il est possible pour une quantité de principe actif souhaitée de déterminer la quantité correspondante de mélange homogène de granules enrobés.

10 Par exemple, pour avoir 10 mg de Ramipril, il faudra prendre 31,5 mg du mélange homogène de granules enrobés. La composition de ces 31,5 mg est indiquée dans le tableau IV ci-dessous.

15

Tableau IV

| | | |
|------------------------------|-------------------|---------|
| Principe actif | Ramipril | 10 mg |
| Agent diluant | Mannitol | 15 mg |
| Agent liant/Agent d'enrobage | Eudragit® E 100 | 5 mg |
| Agent antistatique | Silice précipitée | 1,5 mg |
| | TOTAL | 31,5 mg |

Exemple 5 : Préparation de comprimés multiparticulaires à délitement rapide contenant 10 mg de Ramipril

20

On prépare des comprimés contenant 10mg de Ramipril dont la composition résulte du tableau V ci-après :

Tableau V

| Composition d'un comprimé contenant 10 mg de Ramipril | | |
|---|---------------------------------|--|
| Principe actif | Granules enrobés de l'exemple 4 | 31,5 mg équivalent à 10 mg de Ramipril |
| Agent de compression | Mannitol | 231 mg |
| Agent désintégrant | Crospovidone | 25 mg |
| Agent perméabilisant | Silice précipitée | 1,5 mg |
| Agent édulcorant | Aspartam | 5 mg |
| Aromatisant | Arôme citron | 3 mg |
| Agent lubrifiant | Stéarate de magnésium | 3mg |

Pour la préparation de ces comprimés on procède comme dans l'exemple 2 en utilisant les excipients et le principe actif dans les proportions relatives résultant du tableau V ci-dessus.

Le poids des comprimés est de 300 mg.

La dureté des comprimés obtenus est de 35 N environ.

Le temps de désagrégation dans la bouche des comprimés ainsi obtenus est inférieur à 25 secondes.

L'abrasion, mesurée comme dans l'exemple 2, a été trouvée comme étant inférieure à 1 %.

Le goût désagréable du Ramipril n'est pas détecté pendant le temps de séjour du comprimé dans la bouche, c'est à dire entre le moment de son administration et la déglutition.

La cinétique de dissolution est réalisée selon la Pharmacopée Européenne 3^{ème} édition, dans un appareil de type II équipé de pales rotatives.

Pour cela on introduit dans cet appareil 1 comprimé dans un volume de dissolution de 500ml en milieu HCl 0,1 N, et on agite à une vitesse de 75 tours par minute. On mesure à intervalles réguliers la concentration en Ramipril dissous dans le milieu.

Les résultats obtenus sont reportés sur la figure 2 sous forme d'une courbe C₂ qui illustre la dissolution de la substance active en fonction du temps.

Comme le montre cette courbe C₂, les comprimés 10 multiparticulaires à délitement rapide de Ramipril permettent d'obtenir une libération non retardée du Ramipril.

Exemple 6 : Préparation de comprimés multiparticulaires
15 à délitement rapide contenant 5 mg de Ramipril

Les granules de Ramipril décrits dans l'exemple 4 sont formulés en comprimés multiparticulaires à délitement rapide contenant 5 mg de Ramipril dont la composition est 20 donnée dans le tableau VI ci-après:

Tableau VI

| Composition d'un comprimé contenant 5 mg de Ramipril | | |
|--|---------------------------------|--|
| Principe actif | Granules enrobés de l'exemple 4 | 15,75 mg équivalent à 5 mg de Ramipril |
| Agent de compression | Mannitol | 115 mg |
| Agent désintégrant | Crospovidone | 12 mg |
| Agent perméabilisant | Silice précipitée | 0,7 mg |
| Agent édulcorant | Aspartam | 3 mg |
| Aromatisant | Arôme Menthe | 1,5 mg |
| Agent lubrifiant | Stéarate de magnésium | 1 mg |

On fabrique les comprimés selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant les différents excipients et le principe actif dans les proportions données dans le tableau VI.

Le poids des comprimés est de 150 mg.

La dureté des comprimés obtenus est de 35 N environ.

Le temps de désagrégation dans la bouche des comprimés ainsi obtenus est inférieur à 20 secondes.

L'abrasion, mesurée comme dans l'exemple 2, a été trouvée comme étant inférieure à 1 %.

Le goût du Ramipril n'est pas détecté pendant le temps de séjour du comprimé dans la bouche, c'est à dire entre le moment de son administration et le moment de la déglutition.

Exemple 7 : Préparation de granules enrobés de Captopril.

Les granules sont fabriqués selon le procédé suivant.

On prépare tout d'abord une solution de polymère en
5 solubilisant l'Eudragit® E100 dans de l'alcool isopropylique.

On fluidise ensuite un mélange homogène de poudres constitué de 750g de Captopril, 250g de mannitol et 53g de silice précipitée dans un lit d'air fluidisé.

10 On réalise la granulation par pulvérisation sur le lit fluidisé du mélange homogène de poudres, d'une première fraction d'environ 15 à 25 % de la solution de polymère pendant environ 30 minutes à un débit de pulvérisation d'environ 20 à 25 grammes/minutes et une pression 15 d'atomisation de la solution de 1,5 bars.

On obtient ainsi un lit fluidisé de granules dont la granulométrie est majoritairement comprise entre 100 et 500 µm

20 On procède ensuite à l'enrobage des granules en pulvérisant la fraction restante de la solution de polymère sur le lit fluidisé de granules, la durée de pulvérisation étant d'environ 2 heures, le débit de pulvérisation d'environ 15 à 20 grammes/minutes et la pression d'atomisation de la solution de 2 bars.

25 On obtient alors un mélange de granules enrobés.

Le mélange homogène de granules enrobés a une composition statistiquement constante.

Ainsi, il est possible de déterminer la teneur en principe actif d'une masse donnée de ce mélange homogène de 30 granules enrobés, et, inversement, il est possible pour une quantité de principe actif souhaitée de déterminer la

quantité correspondante de mélange homogène de granules enrobés.

Par exemple, pour avoir 50 mg de Captopril, il faudra prendre 76,9 mg du mélange homogène de granules enrobés. La 5 composition de ces 76,9 mg est indiquée dans le tableau VII ci-dessous.

Tableau VII

| | | |
|------------------------------|-------------------|---------|
| Principe actif | Captopril | 50 mg |
| Agent diluant | Mannitol | 16,7 mg |
| Agent liant/Agent d'enrobage | Eudragit® E 100 | 6,7 mg |
| Agent antistatique | Silice précipitée | 3,5 mg |
| | TOTAL | 76,9mg |

10 Exemple 8 : Préparation de comprimés multiparticulaires à délitement rapide contenant 50 mg de Captopril

On prépare des comprimés contenant 50mg de Captopril dont la composition résulte du tableau VIII ci-après :

Tableau VIII

| Composition d'un comprimé contenant 50 mg de Captopril | | |
|--|---------------------------------|---|
| Principe actif | Granules enrobés de l'exemple 7 | 76,9 mg équivalent à 50 mg de Captopril |
| Agent de compression | Mannitol | 112 mg |
| Agent désintégrant | Crospovidone | 22 mg |
| Agent perméabilisant | Silice précipitée Aspartam | 4 mg |
| Agent édulcorant | | 5 mg |
| Aromatisant | Arôme citron | 2 mg |
| Agent lubrifiant | Stéarate de magnésium | 2 mg |

Pour la préparation de ces comprimés on procède comme
 5 dans l'exemple 2 en utilisant les excipients et le principe actif dans les proportions relatives résultant du tableau VIII ci-dessus.

Le poids des comprimés est de 224 mg.

La dureté des comprimés obtenus est de 40 N environ.

10 Le temps de désagrégation dans la bouche des comprimés ainsi obtenus est inférieur à 30 secondes.

L'abrasion, mesurée comme dans l'exemple 2, a été trouvée comme étant inférieure à 1 %.

15 Le goût désagréable du Captopril n'est pas détecté pendant le temps de séjour du comprimé dans la bouche, c'est à dire entre le moment de son administration et la déglutition.

Exemple 9 : Préparation de granules enrobés d'Enalapril.

Les granules sont fabriqués selon le procédé suivant.

On prépare tout d'abord une solution de polymère en
5 solubilisant l'éthylcellulose dans de l'alcool isopropylique.

On fluidise ensuite un mélange homogène de poudres constitué de 500g d'Enalapril, 500g de mannitol et 50g de silice précipitée dans un lit d'air fluidisé.

10 On réalise la granulation par pulvérisation sur le lit fluidisé du mélange homogène de poudres, d'une première fraction d'environ 15 à 25 % de la solution de polymère pendant environ 30 minutes à un débit de pulvérisation d'environ 20 à 25 grammes/minutes et une pression 15 d'atomisation de la solution de 2 bars.

On obtient ainsi un lit fluidisé de granules dont la granulométrie est majoritairement comprise entre 100 et 500 μm .

20 On procède ensuite à l'enrobage des granules en pulvérisant la fraction restante de la solution de polymère sur le lit fluidisé de granules, la durée de pulvérisation étant d'environ 2 heures, le débit de pulvérisation d'environ 15 à 20 grammes/minutes et la pression d'atomisation de la solution de 2.5 bars.

25 On obtient alors un mélange de granules enrobés.

Le mélange homogène de granules enrobés a une composition statistiquement constante.

Ainsi, il est possible de déterminer la teneur en principe actif d'une masse donnée de ce mélange homogène de 30 granules enrobés, et, inversement, il est possible pour une quantité de principe actif souhaitée de déterminer la

quantité correspondante de mélange homogène de granules enrobés.

Par exemple, pour avoir 10 mg d'Enalapril, il faudra prendre 23 mg du mélange homogène de granules enrobés. La 5 composition de ces 23 mg est indiquée dans le tableau IX ci-dessous.

Tableau IX

| | | |
|------------------------------|-------------------|-------|
| Principe actif | Enalapril | 10 mg |
| Agent diluant | Mannitol | 10 mg |
| Agent liant/Agent d'enrobage | Ethylcellulose | 2 mg |
| Agent antistatique | Silice précipitée | 1 mg |
| | TOTAL | 23 mg |

10

Exemple 10 : Préparation de comprimés multiparticulaires à délitement rapide contenant 10 mg d'Enalapril

On prépare des comprimés contenant 10mg d'Enalapril
15 dont la composition résulte du tableau X ci-après :

Tableau X

| Composition d'un comprimé contenant 10 mg de Enalapril | | |
|--|---------------------------------|--------------------------------------|
| Principe actif | Granules enrobés de l'exemple 9 | 23 mg équivalent à 10 mg d'Enalapril |
| Agent de compression | Mannitol | 120 mg |
| Agent désintégrant | Crospovidone | 10 mg |
| Agent perméabilisant | Silice précipitée Aspartam | 1,5 mg |
| Agent édulcorant | | 3 mg |
| Aromatisant | Arôme Menthe | 2 mg |
| Agent lubrifiant | Stéarate de magnésium | 1,5 mg |

Pour la préparation de ces comprimés on procède comme
 5 dans l'exemple 2 en utilisant les excipients et le principe actif dans les proportions relatives résultant du tableau X ci-dessus.

Le poids des comprimés est de 161 mg.

La dureté des comprimés obtenus est de 30 N environ.

10 Le temps de désagrégation dans la bouche des comprimés ainsi obtenus est inférieur à 25 secondes.

L'abrasion, mesurée comme dans l'exemple 2, a été trouvée comme étant inférieure à 1 %.

15 Le goût désagréable de l'Enalapril n'est pas détecté pendant le temps de séjour du comprimé dans la bouche, c'est à dire entre le moment de son administration et la déglutition.

Exemple 11 : Préparation de granules enrobés de Lisinopril.

Les granules sont fabriqués selon le procédé suivant.

On prépare tout d'abord une solution de polymère en
5 solubilisant l'Eudragit® E100 dans de l'alcool
isopropylique.

On fluidise ensuite un mélange homogène de poudres
constitué de 500g de Lisinopril, 500g de mannitol et 50g de
silice précipitée dans un lit d'air fluidisé.

10 On réalise la granulation par pulvérisation sur le lit
fluidisé du mélange homogène de poudres, d'une première
fraction d'environ 15 à 25 % de la solution de polymère
pendant environ 30 minutes à un débit de pulvérisation
d'environ 20 à 25 grammes/minutes et une pression
15 d'atomisation de la solution de 1,5 bars.

On obtient ainsi un lit fluidisé de granules dont la
granulométrie est majoritairement comprise entre 100 et 500
 μm .

20 On procède ensuite à l'enrobage des granules en
pulvérisant la fraction restante de la solution de polymère
sur le lit fluidisé de granules, la durée de pulvérisation
étant d'environ 2 heures, le débit de pulvérisation
d'environ 15 à 20 grammes/minutes et la pression
d'atomisation de la solution de 2 bars.

25 On obtient alors un mélange de granules enrobés.

Le mélange homogène de granules enrobés a une
composition statistiquement constante.

Ainsi, il est possible de déterminer la teneur en
principe actif d'une masse donnée de ce mélange homogène de
30 granules enrobés, et, inversement, il est possible pour une
quantité de principe actif souhaitée de déterminer la

quantité correspondante de mélange homogène de granules enrobés.

Par exemple, pour avoir 20 mg de Lisinopril, il faudra prendre 49 mg du mélange homogène de granules enrobés. La composition de ces 47,2 mg est indiquée dans le tableau XI ci-dessous.

Tableau XI

| | | |
|------------------------------|-------------------|---------|
| Principe actif | Lisinopril | 20 mg |
| Agent diluant | Mannitol | 20 mg |
| Agent liant/Agent d'enrobage | Eudragit® E100 | 5,2 mg |
| Agent antistatique | Silice précipitée | 2 mg |
| | TOTAL | 47,2 mg |

10

Exemple 12 : Préparation de comprimés multiparticulaires à délitement rapide contenant 20 mg de Lisinopril

On prépare des comprimés contenant 20mg de Lisinopril
15 dont la composition résulte du tableau XII ci-après

Tableau XII

| Composition d'un comprimé contenant 20 mg de Lisinopril | | |
|---|----------------------------------|--|
| Principe actif | Granules enrobés de l'exemple 11 | 47,2 mg équivalent à 20 mg de Lisinopril |
| Agent de compression | Mannitol | 120 mg |
| Agent désintégrant | Crospovidone | 12 mg |
| Agent perméabilisant | Silice précipitée | 2 mg |
| Agent édulcorant | Aspartam | 3 mg |
| Aromatisant | Arôme Menthe | 2 mg |
| Agent lubrifiant | Stéarate de magnésium | 1,8 mg |

Pour la préparation de ces comprimés on procède comme
 5 dans l'exemple 2 en utilisant les excipients et le principe actif dans les proportions relatives résultant du tableau XII ci-dessus.

Le poids des comprimés est de 188 mg.

La dureté des comprimés obtenus est de 35 N environ.

10 Le temps de désagrégation dans la bouche des comprimés ainsi obtenus est inférieur à 25 secondes.

L'abrasion, mesurée comme dans l'exemple 2, a été trouvée comme étant inférieure à 1 %.

15 Le goût désagréable du Lisinopril n'est pas détecté pendant le temps de séjour du comprimé dans la bouche, c'est à dire entre le moment de son administration et la déglutition.

Exemple 13 : Préparation de granules enrobés de Trandolapril.

Les granules sont fabriqués selon le procédé suivant.

5 On prépare tout d'abord une solution de polymère en solubilisant l'Eudragit® E100 dans de l'alcool isopropylique.

10 On fluidise ensuite un mélange homogène de poudres constitué de 250g de Trandolapril, 750g de mannitol et 50g de silice précipitée dans un lit d'air fluidisé.

15 On réalise la granulation par pulvérisation sur le lit fluidisé du mélange homogène de poudres, d'une première fraction d'environ 15 à 25 % de la solution de polymère pendant environ 30 minutes à un débit de pulvérisation d'environ 20 à 25 grammes/minutes et une pression 15 d'atomisation de la solution de 1,5 bars.

On obtient ainsi un lit fluidisé de granules dont la granulométrie est majoritairement comprise entre 100 et 500 µm

20 On procède ensuite à l'enrobage des granules en pulvérisant la fraction restante de la solution de polymère sur le lit fluidisé de granules, la durée de pulvérisation étant d'environ 2 heures, le débit de pulvérisation d'environ 15 à 20 grammes/minutes et la pression 25 d'atomisation de la solution de 2 bars.

On obtient alors un mélange de granules enrobés.

Le mélange homogène de granules enrobés a une composition statistiquement constante.

Ainsi, il est possible de déterminer la teneur en 30 principe actif d'une masse donnée de ce mélange homogène de granules enrobés, et, inversement, il est possible pour une quantité de principe actif souhaitée de déterminer la

quantité correspondante de mélange homogène de granules enrobés.

Par exemple, pour avoir 4 mg de Trandolapril, il faudra prendre 18,4 mg du mélange homogène de granules enrobés. La composition de ces 18,4 mg est indiquée dans le tableau XIII ci-dessous

Tableau XIII

| | | |
|------------------------------|-------------------|---------|
| Principe actif | Trandolapril | 4 mg |
| Agent diluant | Mannitol | 12 mg |
| Agent liant/Agent d'enrobage | Eudragit® E100 | 1,6 mg |
| Agent antistatique | Silice précipitée | 0,8 mg |
| | TOTAL | 18,4 mg |

10

Exemple 14 : Préparation de comprimés multiparticulaires à délitement rapide contenant 4 mg de Trandolapril

15

On prépare des comprimés contenant 4mg de Trandolapril dont la composition résulte du tableau XIV ci-après :

Tableau XIV

| Composition d'un comprimé contenant 4 mg de Trandolapril | | |
|--|----------------------------------|---|
| Principe actif | Granules enrobés de l'exemple 13 | 18,4 mg équivalent à 4 mg de Trandolapril |
| Agent de compression | Mannitol | 117,6 mg |
| Agent désintégrant | Crospovidone | 16 mg |
| Agent perméabilisant | Silice précipitée | 1,5 mg |
| Agent édulcorant | Aspartam | 3 mg |
| Aromatisant | Arôme Menthe | 2 mg |
| Agent lubrifiant | Stéarate de magnésium | 1,5 mg |

Pour la préparation de ces comprimés on procède comme dans l'exemple 2 en utilisant les excipients et le principe actif dans les proportions relatives résultant du tableau XIV ci-dessus.

Le poids des comprimés est de 160 mg.

La dureté des comprimés obtenus est de 35 N environ.

Le temps de désagrégation dans la bouche des comprimés ainsi obtenus est inférieur à 15 secondes.

L'abrasion, mesurée comme dans l'exemple 2, a été trouvée comme étant inférieure à 1 %.

Le goût désagréable du Trandolapril n'est pas détecté pendant le temps de séjour du comprimé dans la bouche, c'est à dire entre le moment de son administration et la déglutition.

REVENDICATIONS

1. Granules à base d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de ses isomères ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables (IEC) caractérisés par le fait qu'ils sont enrobés et qu'ils contiennent :

- des microcristaux d'IEC,
- un ou plusieurs agents liants choisis dans le groupe comprenant notamment les polymères cellulosiques, en particulier l'éthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose, les polymères acryliques, les povidones, les polyvinylalcools, et leurs mélanges,
- éventuellement un agent diluant choisi dans le groupe comprenant notamment les dérivés cellulosiques, les amidons, le lactose, les polyols, en particulier le mannitol, et un agent antistatique choisi dans le groupe comprenant notamment la silice colloïdale, la silice précipitée et le talc micronisé ou non.

2. Granules selon la revendication 1, caractérisés par le fait que L'IEC est choisi dans le groupe comprenant notamment le Bénazépril, le Captopril, le Cilazapril, l'Enalapril, le Sosinopril, le Lisinopril, le Périndopril, le Quinapril, le Ramipril, le Trandolapril, leurs isomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Granules selon la revendication 2, caractérisés par le fait que l'IEC est choisi dans le groupe comprenant le Ramipril, le Captopril, l'Enalapril, le Lisinopril, le Trandolapril, leurs isomères ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Granules selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés par le fait qu'ils présentent une granulométrie telle qu'au moins 80% des granules ont une taille comprise entre 100 et 500 μm , et 5 moins de 15% des granules ont une taille inférieure à 100 μm .

5. Granules selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés par le fait que:

- la quantité d'agent liant est d'au plus 15% en poids, de préférence d'au plus 10% en poids par rapport au poids des granules non enrobés,
- la quantité d'agent diluant est d'au plus 85% en poids, de préférence d'au plus 50% en poids par rapport au poids des granules non enrobés,
- 15 - la quantité d'agent antistatique est d'au plus 10% en poids, de préférence d'au plus 3% en poids par rapport au poids des granules non enrobés.

6. Granules selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés par le fait qu'ils sont 20 enrobés par une composition d'enrobage comprenant un polymère d'enrobage choisi dans le groupe comprenant les polymères cellulosiques en particulier l'éthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose, les polymères acryliques, et leur mélange, et 25 éventuellement un agent antistatique, des plastifiants, et des agents solubles, notamment des polyols.

7. Granules selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés par le fait qu'un même polymère constitue l'agent liant du granule non enrobé et 30 le polymère d'enrobage.

8. Granules selon la revendication 7, caractérisés par le fait qu'ils comprennent:

- de 10 à 95% de microcristaux d'IEC,
 - de 0 à 85% d'un agent diluant, de préférence de mannitol,
 - de 0 à 10% d'un agent antistatique, de préférence de silice colloïdale,
 - de 5 à 10% de polymère d'enrobage ou agent liant, de préférence d'éthylcellulose,
- 5 les pourcentages étant exprimés en poids par rapport au poids du granule enrobé.

10 9. Procédé de préparation de granules enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé par le fait qu'il comprend successivement les étapes:

- de mélange à sec des microcristaux d'IEC avec l'agent diluant et éventuellement un agent antistatique,
- de granulation du mélange obtenu à l'étape précédente par pulvérisation d'une solution ou suspension de l'agent liant,
- d'enrobage des granules ainsi obtenus par pulvérisation d'une suspension de la composition d'enrobage,
- 15 - de séchage des granules enrobés ainsi obtenus.

20 10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé par le fait que les différentes étapes sont effectuées dans un dispositif à air fluidisé.

25 11. Procédé selon l'une des revendications 9 ou 10, caractérisé par le fait que le débit de pulvérisation de la solution ou suspension d'agent liant lors de l'étape de granulation est plus élevé que le débit de pulvérisation de la suspension de la composition d'enrobage lors de l'étape d'enrobage et la pression d'atomisation est moins élevée lors de l'étape de granulation que lors de l'étape 30 d'enrobage.

12. Comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se désagréger dans la bouche au contact de la salive en moins de 60 secondes, de préférence en moins de 40 secondes, en formant une suspension aisée à avaler,
5 caractérisé par le fait qu'il est à base de granules enrobés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou tels que préparés selon le procédé des revendications 9 à 11 et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désintégration, un agent soluble diluant, un agent
10 lubrifiant et éventuellement un agent gonflant, un agent perméabilisant, des édulcorants et des arômes.

13. Comprimé selon la revendication 12, caractérisé par le fait que l'agent de désintégration est choisi dans le groupe comprenant notamment la croscarmellose, la
15 crospovidone et leurs mélanges.

14. Comprimé selon l'une des revendications 12 ou 13, caractérisé par le fait que l'agent soluble a des propriétés liantes et est constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous la forme du
20 produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est de 100 à 500µm, soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100µm, ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol et
25 le maltitol, étant entendu que le sorbitol ne peut être utilisé seul et que, dans le cas où l'agent soluble diluant à propriétés liantes est unique, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible alors que, dans le cas où il y a au moins deux agents solubles diluants à
30 propriétés liantes, l'un est présent sous la forme directement compressible et l'autre sous la forme de poudre, le polyol pouvant alors être le même, les

proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 à 20/80, de préférence de 80/20 à 20/80, plus préférentiellement encore de 80/20 à 50/50.

15. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisé par le fait que la proportion de mélange d'excipients par rapport aux granules enrobés d'IEC est de 0,4 à 10, de préférence de 1 à 10, et plus préférentiellement encore de 1 à 4 parties en poids.

16. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 12 à 15, caractérisé par le fait que la proportion d'agent de désintégration par rapport à la masse de comprimé est de 1 à 15% et de préférence de 2 à 7% en poids et la proportion d'agent soluble par rapport à la masse du comprimé est de 30 à 90% et de préférence de 40 à 70% en poids.

17. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 12 à 16, caractérisé par le fait que l'agent perméabilisant est choisi dans le groupe comprenant notamment les silices présentant une grande affinité pour les solvants aqueux, telles que la silice précipitée, les maltodextrines, les β -cyclodextrines et leurs mélanges.

18. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 12 à 17, caractérisé par le fait que le lubrifiant est choisi dans le groupe comprenant notamment le stéarate de magnésium, le stéaryl fumarate de sodium, l'acide stéarique, le polyoxyéthylène glycopl micronisé et leurs mélanges.

19. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 12 à 18, caractérisé par le fait que l'édulcorant est choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspartam, l'acesulfame de potassium, le saccharinate de

potassium, la néohespéridine dihydrochalcone, le sucralose, le monoammonium glycyrrhizanate, et leurs mélanges.

20. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 12 à 19, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant est sous forme de poudre et se trouve réparti pour au moins sa majeure partie à la surface du comprimé.

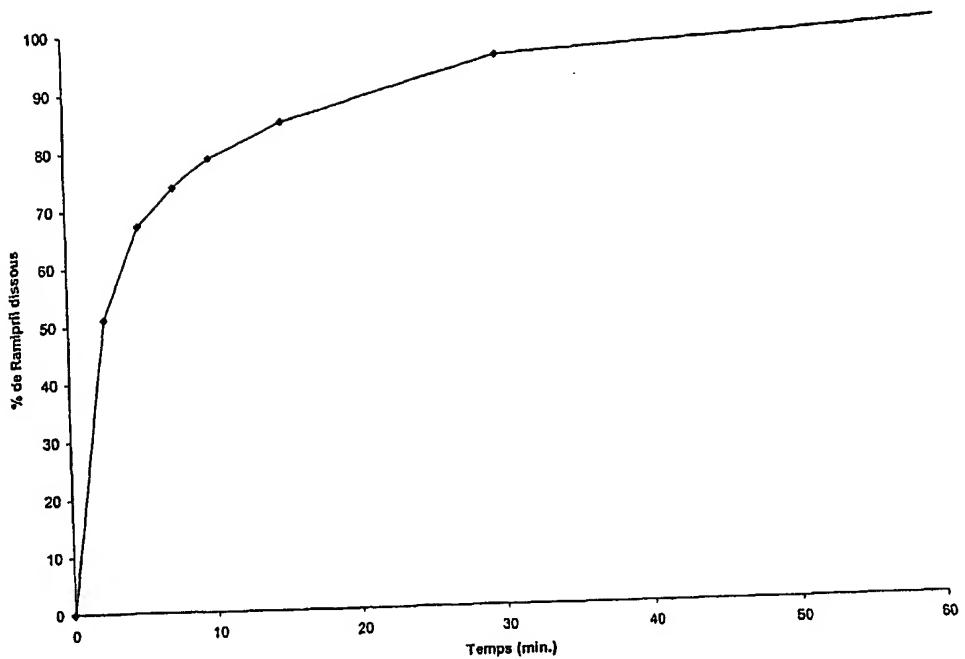


Figure 1

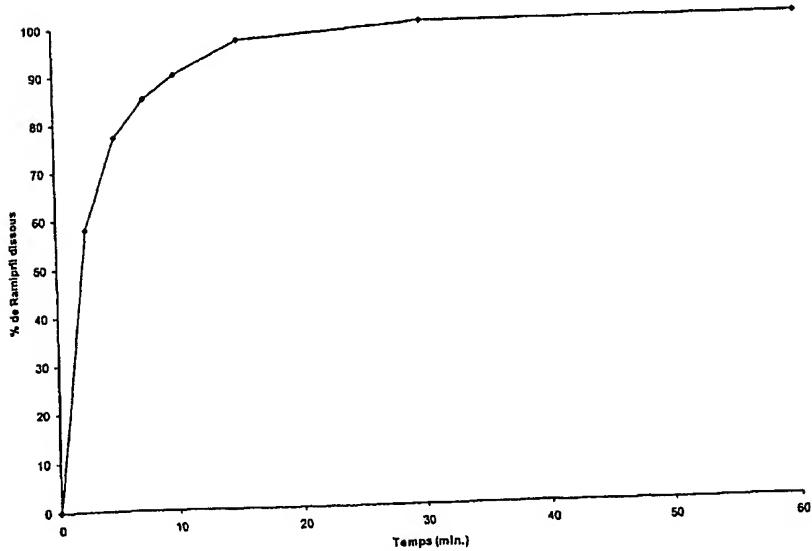


Figure 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | |
|--|---|
| | Int'l Application No PCT/FR 02/01535 |
|--|---|

| | | | |
|-------------------------------------|----------|----------|------------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | | |
| IPC 7 | A61K9/50 | A61K9/26 | A61K38/55 |
| | | | A61K31/401 |

| |
|---|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC |
|---|

| |
|--------------------|
| B. FIELDS SEARCHED |
|--------------------|

| |
|---|
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) |
|---|

| |
|------------|
| IPC 7 A61K |
|------------|

| |
|---|
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched |
|---|

| |
|--|
| Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) |
|--|

| |
|-----------------------------|
| WPI Data, EPO-Internal, PAJ |
|-----------------------------|

| |
|--|
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |
|--|

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | EP 0 317 878 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 31 May 1989 (1989-05-31) page 6, line 10 -page 9, line 46 page 11; example 1 page 13; example 9 | 1-11 |
| Y | page 6, line 10 -page 9, line 46 page 11; example 1 page 13; example 9 | 12-20 |
| A | WO 01 19348 A (MYLAN PHARMACEUTICALS) 22 March 2001 (2001-03-22) page 7 -page 8; example 6 | 1-11 |
| X | EP 0 288 732 A (E.R. SQUIBB & SONS, INC.) 2 November 1988 (1988-11-02) page 8, line 54 -page 9, line 7 page 11 -page 12; examples 3,5 | 1-3,6 |
| | | -/- |

| |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. |
|--|

| |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. |
|--|

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

| | |
|---|--|
| Date of the actual completion of the International search | Date of mailing of the International search report |
|---|--|

| | |
|-------------------|------------|
| 11 September 2002 | 23/09/2002 |
|-------------------|------------|

| | |
|-------------------------------------|--------------------|
| Name and mailing address of the ISA | Authorized officer |
|-------------------------------------|--------------------|

| | |
|---|---------|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016 | Benz, K |
|---|---------|

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

al Application No
PCT/FR 02/01535

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| Y | FR 2 766 089 A (LABORATOIRES PROGRAPHARM S.A.) 22 January 1999 (1999-01-22) cited in the application the whole document ---- | 12-20 |
| A | WO 00 51593 A (WEST PHARMACEUTICAL SERVICES DRUG DELIVERY & CLINICAL RESEARCH CENTRE) 8 September 2000 (2000-09-08) claims 1,12 ---- | 1-20 |
| P,A | WO 01 49272 A (SHEAR/KERSHMAN LABORATORIES INC.) 12 July 2001 (2001-07-12) page 9 page 12; example 2 ----- | 1-20 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Final Application No
PCT/FR 02/01535

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|--|--|
| EP 317878 | A 31-05-1989 | DE 3739690 A1 AT 74513 T AU 2581888 A CA 1338344 A1 CN 1042917 A , B DE 3869919 D1 DK 653688 A EP 0317878 A1 ES 2033400 T3 FI 885398 A , B, GR 3004925 T3 HU 48455 A2 IE 61173 B JP 1165596 A JP 2049604 C JP 7068140 B KR 9704908 B1 NO 885213 A , B, NZ 227032 A PH 27416 A PT 89061 A , B US 5442008 A US 5151433 A ZA 8808734 A | 08-06-1989 15-04-1992 25-05-1989 21-05-1996 13-06-1990 14-05-1992 25-05-1989 31-05-1989 16-03-1993 25-05-1989 28-04-1993 28-06-1989 05-10-1994 29-06-1989 10-05-1996 26-07-1995 08-04-1997 25-05-1989 28-05-1991 21-06-1993 01-12-1988 15-08-1995 29-09-1992 26-07-1989 |
| WO 0119348 | A 22-03-2001 | AU 7580000 A WO 0119348 A1 | 17-04-2001 22-03-2001 |
| EP 288732 | A 02-11-1988 | AU 613898 B2 AU 1283588 A CA 1323833 A1 CN 1041103 A , B DD 272998 A5 DK 230288 A EP 0288732 A2 HU 52944 A2 JP 63284123 A KR 9606060 B1 NZ 223713 A PH 26689 A US 4808413 A ZA 8801488 A | 15-08-1991 03-11-1988 02-11-1993 11-04-1990 01-11-1989 29-10-1988 02-11-1988 28-09-1990 21-11-1988 08-05-1996 26-06-1990 15-09-1992 28-02-1989 22-08-1988 |
| FR 2766089 | A 22-01-1999 | FR 2766089 A1 AT 208616 T AU 708197 B2 AU 4930197 A AU 8865998 A BR 9811803 A CN 1264299 T DE 69802543 D1 DE 69802543 T2 DK 1003484 T3 EP 0896818 A1 EP 1003484 A1 ES 2167921 T3 WO 9904763 A1 HU 0003691 A2 | 22-01-1999 15-11-2001 29-07-1999 04-02-1999 16-02-1999 19-09-2000 23-08-2000 20-12-2001 22-08-2002 25-02-2002 17-02-1999 31-05-2000 16-05-2002 04-02-1999 28-04-2001 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

| | |
|------------------------------|--|
| International Application No | |
| PCT/FR 02/01535 | |

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|--------------|------------------|
| FR 2766089 | A | JP | 3190299 B2 | 23-07-2001 |
| | | JP | 11035450 A | 09-02-1999 |
| | | NZ | 502228 A | 29-06-2001 |
| | | PT | 1003484 T | 31-05-2002 |
| | | SI | 20059 A | 30-04-2000 |
| | | TR | 200000139 T2 | 21-09-2000 |
| | | US | 6106861 A | 22-08-2000 |
| WO 0051593 | A | 08-09-2000 | AU | 2813300 A |
| | | | EP | 1156793 A2 |
| | | | WO | 0051593 A2 |
| | | | NO | 20014035 A |
| | | | NZ | 513700 A |
| | | | US | 2002098198 A1 |
| WO 0149272 | A | 12-07-2001 | US | 6340471 B1 |
| | | | AU | 2446301 A |
| | | | WO | 0149272 A2 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Date Internationale No
PCT/FR 02/01535

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/50 A61K9/26 A61K38/55 A61K31/401

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X | EP 0 317 878 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 31 mai 1989 (1989-05-31) page 6, ligne 10 -page 9, ligne 46 page 11; exemple 1 page 13; exemple 9 --- | 1-11 |
| Y | WO 01 19348 A (MYLAN PHARMACEUTICALS) 22 mars 2001 (2001-03-22) page 7 -page 8; exemple 6 --- | 12-20 |
| A | EP 0 288 732 A (E.R. SQUIBB & SONS, INC.) 2 novembre 1988 (1988-11-02) page 8, ligne 54 -page 9, ligne 7 page 11 -page 12; exemples 3,5 --- | 1-11 |
| X | EP 0 288 732 A (E.R. SQUIBB & SONS, INC.) 2 novembre 1988 (1988-11-02) page 8, ligne 54 -page 9, ligne 7 page 11 -page 12; exemples 3,5 --- | 1-3,6 |
| | | -/- |

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 septembre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/09/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

t de internationale No
PCT/FR 02/01535

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| Y | FR 2 766 089 A (LABORATOIRES PROGRAPHARM S.A.) 22 janvier 1999 (1999-01-22) cité dans la demande le document en entier ---- | 12-20 |
| A | WO 00 51593 A (WEST PHARMACEUTICAL SERVICES DRUG DELIVERY & CLINICAL RESEARCH CENTRE) 8 septembre 2000 (2000-09-08) revendications 1,12 ---- | 1-20 |
| P,A | WO 01 49272 A (SHEAR/KERSHMAN LABORATORIES INC.) 12 juillet 2001 (2001-07-12) page 9 page 12; exemple 2 ---- | 1-20 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

| | | | | | |
|---|--|---------------------|--|---|--|
| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | | Membre(s) de la famille de brevet(s) | |
| | | | | Date de publication | |
| | | | | Document brevet cité au rapport de recherche | |
| | | | | Date de publication | |

PCT/FR 02/01535

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|---------------------|--|--|
| EP 317878 | A 31-05-1989 | DE 3739690 A1 AT 74513 T AU 2581888 A CA 1338344 A1 CN 1042917 A , B DE 3869919 D1 DK 653688 A EP 0317878 A1 ES 2033400 T3 FI 885398 A , B, GR 3004925 T3 HU 48455 A2 IE 61173 B JP 1165596 A JP 2049604 C JP 7068140 B KR 9704908 B1 NO 885213 A , B, NZ 227032 A PH 27416 A PT 89061 A , B US 5442008 A US 5151433 A ZA 8808734 A | 08-06-1989 15-04-1992 25-05-1989 21-05-1996 13-06-1990 14-05-1992 25-05-1989 31-05-1989 16-03-1993 25-05-1989 28-04-1993 28-06-1989 05-10-1994 29-06-1989 10-05-1996 26-07-1995 08-04-1997 25-05-1989 28-05-1991 21-06-1993 01-12-1988 15-08-1995 29-09-1992 26-07-1989 |
| WO 0119348 | A 22-03-2001 | AU 7580000 A WO 0119348 A1 | 17-04-2001 22-03-2001 |
| EP 288732 | A 02-11-1988 | AU 613898 B2 AU 1283588 A CA 1323833 A1 CN 1041103 A , B DD 272998 A5 DK 230288 A EP 0288732 A2 HU 52944 A2 JP 63284123 A KR 9606060 B1 NZ 223713 A PH 26689 A US 4808413 A ZA 8801488 A | 15-08-1991 03-11-1988 02-11-1993 11-04-1990 01-11-1989 29-10-1988 02-11-1988 28-09-1990 21-11-1988 08-05-1996 26-06-1990 15-09-1992 28-02-1989 22-08-1988 |
| FR 2766089 | A 22-01-1999 | FR 2766089 A1 AT 208616 T AU 708197 B2 AU 4930197 A AU 8865998 A BR 9811803 A CN 1264299 T DE 69802543 D1 DE 69802543 T2 DK 1003484 T3 EP 0896818 A1 EP 1003484 A1 ES 2167921 T3 WO 9904763 A1 HU 0003691 A2 | 22-01-1999 15-11-2001 29-07-1999 04-02-1999 16-02-1999 19-09-2000 23-08-2000 20-12-2001 22-08-2002 25-02-2002 17-02-1999 31-05-2000 16-05-2002 04-02-1999 28-04-2001 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

| | |
|--------|----------------------|
| DI | de Internationale No |
| PCT/FR | 02/01535 |

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|--|--|
| FR 2766089 | A | JP 3190299 B2 JP 11035450 A NZ 502228 A PT 1003484 T SI 20059 A TR 200000139 T2 US 6106861 A | 23-07-2001 09-02-1999 29-06-2001 31-05-2002 30-04-2000 21-09-2000 22-08-2000 |
| WO 0051593 | A 08-09-2000 | AU 2813300 A EP 1156793 A2 WO 0051593 A2 NO 20014035 A NZ 513700 A US 2002098198 A1 | 21-09-2000 28-11-2001 08-09-2000 22-10-2001 28-09-2001 25-07-2002 |
| WO 0149272 | A 12-07-2001 | US 6340471 B1 AU 2446301 A WO 0149272 A2 | 22-01-2002 16-07-2001 12-07-2001 |